

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/009119 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/06,
31/145, 31/167, 31/17, 31/255, 31/404, 31/405, 31/4365,
31/4439, 31/661, 31/663, A61P 9/00, 9/10

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009108

(74) 代理人: 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒140-8710
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 17 日 (17.07.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-209165 2002 年 7 月 18 日 (18.07.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株
式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒
103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅井 史敏
(ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区
広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 稲葉
寿守 (INABA, Toshimori) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都
品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
小川 武利 (OGAWA, Taketoshi) [JP/JP]; 〒140-8710

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR TREATING ARTERIOSCLEROSIS

(54) 発明の名称: 動脈硬化症治療のための医薬組成物

(57) Abstract: [Constitution] A medicinal composition characterized in that an ADP receptor antagonist and an ACAT inhibitor are administered either simultaneously or separately at a definite interval. [Advantage] A medicinal composition, wherein an ADP receptor antagonist and an ACAT inhibitor are administered either simultaneously or separately at a definite interval, is useful as a preventive or a remedy (in particular, a remedy) for arteriosclerosis or diseases derived from arteriosclerosis such as ischemic heart disease, ischemic brain disease and peripheral circulation failure in warm-blooded animals (in particular, humans).

(57) 要約: [構成] 本発明の医薬組成物は、ADP 受容体拮抗剤及びACAT 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与することを特徴とする。[効果] 本発明の、ADP 受容体拮抗剤及びACAT 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、温血動物 (特に、人) に対する動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患の予防薬又は治療薬 (特に、治療薬) として有用である。

WO 2004/009119 A1

明細書

動脈硬化症治療のための医薬組成物

[技術分野]

本発明は、アデノシン-5'-ジホスフェート（以下、ADPと略す。）受容体拮抗剤及びアシル補酵素A・コレステロール・アシル・トランスフェラーゼ（以下、ACATと略す。）阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、動脈硬化症又は動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防又は治療（特に、治療）のための医薬組成物に関する。

[背景技術]

食事の欧米化や人口の高齢化等に伴い、アテローム性動脈硬化症の発症が増加している。アテローム性動脈硬化症は、心筋梗塞、脳梗塞、脳溢血又は末梢循環障害等の主要因となるため、その有効な予防法及び治療法が望まれている。アテローム性動脈硬化症をもたらす危険因子として、高脂血症（特に、高コレステロール血症）、高血圧症又はインスリン抵抗性に基づく糖代謝異常等を挙げることができる。また、これらの危険因子が互いに重なり合って合併症（シンドロームX）を引き起こす場合も多いと考えられている（ダイアビエティス、第37巻、第1595頁（1988年）[Diabetes, 37, 1595 (1988)]）。

アテローム性動脈硬化症を予防または治療する目的で、高脂血症（特に、高コレステロール血症）、高血圧症、またはインスリン抵抗性に基づく糖代謝異常等の各危険因子を軽減する試みがこれまでなされてきた。しかし、例えば3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（以下、HMG-CoAと略す。）還元酵素阻害剤は、高脂血症を改善し、その結果としてアテローム性動脈硬化症の抑制効果を示すが、重症の高脂血症または動脈硬化症患者に対するHMG-CoA還元酵素阻害剤の単剤での効果は十分ではなく、より有効なアテローム性動脈硬化症の予防薬又は治療薬の開発が必要とされている（バイオケミカル・エト・バイオフィジカ・アクタ、第960巻、第294頁（1988）[Biochim. Biophys. Acta, 960, 294 (1988)]）。

ところで、食物中のコレステロールは、遊離コレステロールとして腸管粘膜細胞に吸収され、そこでACATによってエステル化され、コレステロールエステルとして血液中に移行することが知られている。ACAT阻害剤は、泡沫細胞でのコレステロールのエステル化を阻害し、コレ

ステロールの蓄積を減少させ、粥状病変の形成及び進展を抑制する為、動脈硬化症に対して有効であることが知られている。

一方、動脈硬化症の進展には血小板も関与しており、血小板凝集抑制剤が動脈硬化症に対して有効であることも知られている。また、血小板の活性化と凝集に重要な血小板活性化物質としては、コラーゲン及びトロンビンのような物質の刺激によって、血管系の血小板及び損傷した血液細胞、内皮又は組織から放出されるADPを挙げることができる。ADPは、 P_{2U} 受容体とも呼ばれる、ADP受容体と結合して血小板を活性化する。その結果、多くの血小板が結合し、安定化されて大きな血小板凝集物となる。凝集を媒介する血小板ADP受容体は、プリン及び/又はピリミジンヌクレオチドによって活性化される P_{2U} 受容体ファミリーのメンバーであり、ADPおよびその誘導体により活性化され、アデノシン-5'-トリホスフェートおよびその誘導体によって拮抗される。また、血小板からのADP放出の減少またはADP受容体の数及びシグナリングの減少に由来するヒト若しくはラットの遺伝障害の研究から、血小板凝集に於いてADPとADP受容体が重要な役割を果たしていることが示されている。

ここで、高脂血症及び動脈硬化症に対して、既知の脂質低下作用のある薬剤を2種以上組み合わせることで処方することが有効なことが知られている[例えば、The Washington Manual of Medical Therapeutics, 29th Edition, by Department of Medicine, Washington University School of Medicine (1998)]。また、新たな作用機作の脂質低下剤を既知の薬剤と組み合わせる事が有効であることも指摘されている[例えば、Diabete & Metabolisme (Paris), 21, 139 (1995)]。しかし、どの薬剤の組み合わせが、有効かつ安全な高脂血症若しくは動脈硬化症の予防薬又は治療薬となり得るかは、不明なところが多く残されている。また、毒性の強い薬剤もあり[例えば、Drugs of the Future, 25, 171, (2000)]、その毒性を回避することも、多剤の併用療法に於いて重要と考えられる。即ち、薬効及び安全性の両面から、どの作用機作の薬剤を組み合わせるかが、最も重要と考えられる。これまで、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を組み合わせる使用することが、動脈硬化症の予防又は治療により有効であることは、知られていない。

[発明の開示]

本発明者等は、動脈硬化症の予防と治療の重要性を考慮して研究を重ねた結果、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を組み合わせる使用することが、大動脈における動脈硬化抑制作用と四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用を向上させ、動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性

脳疾患又は末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防又は治療（特に、治療）に有用であることを見出し、本発明を完成した。

本発明の目的は、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患又は末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防又は治療（特に、治療）のための医薬組成物を提供することである。

また、本発明の目的は、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物の有効量を温血動物（特に、人）に投与することによる動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患又は末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防又は治療方法（特に、治療方法）を提供することでもある。

本発明の医薬組成物の有効成分は、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤である。

本発明の医薬組成物の有効成分の一つであるADP受容体拮抗剤は、例えば、

USP 4,051,141 又は USP 4,127,580 に記載された、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン {5-[(2-chlorophenyl)methyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine}、

USP 5,955,447 及び Journal of Medicinal Chemistry, 1999 年, 第 42 巻, p.213-220 に記載された、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸 {N-[2-(methylthio)ethyl]-2-[(3,3,3-trifluoropropyl)thio]-5'-adenylic acid, monoanhydride with dichloromethylenebisphosphonic acid}、

Journal of Medicinal Chemistry, 1999 年, 第 42 巻, p.213-220 に記載された、2-(プロピルチオ)-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビス(フォスホン酸) [2-(propylthio)-5'-adenylic acid, monoanhydride with dichloromethylenebis(phosphonic acid)]、

USP 4,529,596、USP 4,847,265 又は USP 5,576,328 に記載された、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート {methyl (+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate}、

USP 5,288,726 若しくは WO 02/04461 に記載された、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン { 2-acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine}、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

好適には、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン (特に、その塩酸塩)、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート (特に、その硫酸塩)、又は、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン (特に、その塩酸塩)、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

更に好適には、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はそれらの薬理上許容される塩 (特に、その塩酸塩) である。

また、本発明の医薬組成物の有効成分の一つである A C A T 阻害剤は、例えば、

WO 92/09561 に記載された、(±)-N-(1,2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド {(±)-N-(1,2-diphenylethyl)-2-(2-octyloxyphenyl)acetamide}、

USP 5,491,172、USP 5,633,287、USP 6,093,719、USP 6,124,309 若しくは USP 6,143,755 に記載された、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート {2,6-bis(1-methylethyl)phenyl N-[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]sulfamate}、

USP 5,120,738 に記載された (1S,2S)-2-[N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-ノニルカルバモイル]アミノシクロヘキサン-1-イル 3-[N-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサ-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート { (1S,2S)-2-[N-(2,2-dimethylpropyl)-N-nonylcarbamoyl]aminocyclohexane-1-yl 3-[N-(2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxane-4-carbonyl)amino]propionate}、

USP 5,990,173 に記載された、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド {(S)-2',3',5'-trimethyl-4'-hydroxy- α -

dodecylthio- α -phenylacetanilide}、

USP 5,849,732 に記載された、2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール及びその塩酸塩 { 2-[3-(2-cyclohexylethyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)ureido]-4-methoxy-6-tert-butylphenol hydrochloride}、

WO 96/26948 に記載された、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート {(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-diisopropylphenyl)ureidomethyl]-4, 5-dimethyl-1, 3-dioxolan-2-yl}phenylphosphate} 及びそのモノナトリウム塩、

EP 987254 に記載された、N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド {N-[2, 4-bis(methylthio)-6-methyl-3-pyridyl]-2-[4-[2-(oxazolo[4, 5-b]pyridin-2-ylthio)ethyl]piperazin-1-yl]acetamide}、

USP 5,475,130 に記載された、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド {N-(2, 6-diisopropylphenyl)-2-tetradecylthioacetamide}、

USP 5,733,931 に記載された、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン {trans-1, 4-bis[[1-cyclohexyl-3-(4-dimethylaminophenyl)ureido]methyl]cyclohexane}、

WO 96/10559 に記載された、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア { 1-benzyl-1-[3-(pyrazol-3-yl)benzyl]-3-[2, 4-bis(methylthio)-6-methylpyridin-3-yl]urea}、

USP 5,990,150 若しくは USP 6,127,403 に記載された、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド {N-(4, 6-dimethyl-1-pentylindolin-7-yl)-2, 2-dimethylpropanamide}、

USP 6,063,806 若しくは USP 6,200,988 に記載された、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド {N-(1-octyl-5-carboxymethyl-4, 6-dimethylindolin-7-yl)-2, 2-dimethylpropanamide} 及びその硫酸塩、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

好適には、2, 6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2, 4, 6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ベンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

更に好適には、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

より好適には、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はそれらの薬理上許容される塩であり、

最も好適には、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩(特に、1/2硫酸塩)である。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、所望に応じて、薬理上許容される塩にすることができ、それらも本発明に包含される。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤が塩基性基を有する場合、それらは、所望に応じて、常法に従って酸付加塩にすることができる。例えば、溶媒中(例えば、エーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適には、エーテル類)、

相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩若しくは燐酸塩のような鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩若しくははp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩若しくはマレイン酸塩のようなカルボン酸塩；又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。上記酸付加塩において、相当する酸が2価の酸である場合は、ADP受容体拮抗剤若しくはACAT阻害剤と酸の比率（モル比）が1：1又は2：1（好適には、2：1）である塩のいずれも本発明に包含され、また、相当する酸が3価の酸である場合は、上記比率が1：1、2：1又は3：1である塩のいずれも本発明に包含される。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤が酸性基を有する場合、それらは、所望に応じて、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、溶媒中（例えば、エーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適には、アルコール類）、相当する塩基と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩基塩；又は、*t*-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェニルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩基塩であり得、好適には、アルカリ金属塩（特に、ナトリウム塩又はカリウム塩）である。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤には、各々幾何異性体、又は不斉炭素を含む場合には立体異性体が存在することがあるが、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤は、各々種々の割合の水を含有する水和物として存在することができるが、その各々或はそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤を「同時に」投与する場合、それらをほぼ同じ時間に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、それらを単一の組成物として投与することが好ましい。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤又はACAT阻害剤を「時間を置いて別々に」投与する場合、それらを異なった時間に別々に投与できる投与形態であれば特に限定はないが、例えば、最初にADP受容体拮抗剤を投与し、次いで決められた時間後に、ACAT阻害剤を投与してもよく、或いは、最初にACAT阻害剤を投与し、次いで決められた時間後に、ADP受容体拮抗剤を投与してもよい。

本発明の医薬組成物に於いて、

好適には、

(1) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸、2-(プロピルチオ)-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビス(フォスホン酸)、メチル (+) - (S) - α - (2-クロロフェニル) - 6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、又はそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(2) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸、メチル (+) - (S) - α - (2-クロロフェニル) - 6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・

塩酸塩である医薬組成物、

(3) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(4) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩である医薬組成物、

(5) ADP受容体拮抗剤が、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(6) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+) - (S) - α - (2-クロロフェニル) - 6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(7) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+) - (S) - α - (2-クロロフェニル) - 6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩である医薬組成物、

(8) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(9) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩である医薬組成物、

(10) ACAT阻害剤が、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R,5R)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4,5-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチル

チオ) - 6 - メチルピリジン - 3 - イル] ウレア、N - (4, 6 - ジメチル - 1 - ペンチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド、N - (1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(11) ACAT阻害剤が、(±) - N - (1, 2 - ジフェニルエチル) - 2 - (2 - オクチルオキシフェニル) アセタミド、2, 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル N - [[2, 4, 6 - トリス (1 - メチルエチル) フェニル] アセチル] スルファメート、(1S, 2S) - 2 - [N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - ノニルカルバモイル] アミノシクロヘキサン - 1 - イル 3 - [N - (2, 2, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 4 - カルボニル) アミノ] プロピオネート、(S) - 2', 3', 5' - トリメチル - 4' - ヒドロキシ - α - ドデシルチオ - α - フェニルアセタニリド、2 - [3 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) ウレイド] - 4 - メトキシ - 6 - tert - ブチルフェノール 塩酸塩、(-) - 4 - {(4R, 5R) - 2 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル] - 4, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 2 - イル} フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチル - 3 - ピリジル] - 2 - [4 - [2 - (オキサゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イルチオ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセタミド、N - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) - 2 - テトラデシルチオアセタミド、トランス - 1, 4 - ビス [[1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル] シクロヘキサン、1 - ベンジル - 1 - [3 - (ピラゾール - 3 - イル) ベンジル] - 3 - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチルピリジン - 3 - イル] ウレア、N - (4, 6 - ジメチル - 1 - ペンチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミド又はN - (1 - オクチル - 5 - カルボキシメチル - 4, 6 - ジメチルインドリン - 7 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である医薬組成物、

(12) ACAT阻害剤が、(S) - 2', 3', 5' - トリメチル - 4' - ヒドロキシ - α - ドデシルチオ - α - フェニルアセタニリド、(-) - 4 - {(4R, 5R) - 2 - [3 - (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル] - 4, 5 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサソラン - 2 - イル} フェニルフォスフェート、トランス - 1, 4 - ビス [[1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル] シクロヘキサン、1 - ベンジル - 1 - [3 - (ピラゾール - 3 - イル) ベンジル] - 3 - [2, 4 - ビス (メチルチオ) - 6 - メチルピリジン -

3-イル] ウレア、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(13) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(14) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である医薬組成物、又は、

(15) ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド・1/2 硫酸塩である医薬組成物を挙げる事ができる。

また、上記(1)乃至(9)より選択されたADP受容体拮抗剤及び上記(10)乃至(15)より選択されたACAT阻害剤を任意に組み合わせて得られる医薬組成物も、好適であり、例えば、

(16) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3, 3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメレンビスフォスホン酸、2-(プロピルチオ)-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメレンビス(フォスホン酸)、メチル (+) - (S) - α - (2-クロロフェニル)-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、又はそれらの薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、2, 6-ビス(1-メチルエチル)フェニル-N-[[2, 4, 6-トリリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]}-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-

ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4,6-ジメチル-1-ベンチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(17) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩であり、

ACAT阻害剤が、(±)-N-(1,2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2,4,6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(1S,2S)-2-[N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-ノニルカルバモイル]アミノシクロヘキサン-1-イル 3-[N-(2,2,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサン-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール 塩酸塩、(-)-4-[(4R,5R)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4,5-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル]フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド、N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-

ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]・ウレア、N-(4,6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド又はN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である医薬組成物、

(18) ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、(S)-2',3',5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R,5R)-2-[3-(2,6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4,5-ジメチル-1,3-ジオキソラン-2-イル}フェニルフォスフェート、トランス-1,4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である医薬組成物、

(19) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又はその薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(20) ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリン-7-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(21) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4,6-ジメチルインドリ

ン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である医薬組成物、

(22) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である医薬組成物、又は、

(23) ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩であり、

ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド・1/2硫酸塩である医薬組成物は、より好適である。

また、本発明は、好適には、

(24) 上記(1)乃至(23)の医薬組成物の有効量を温血動物に投与することによる動脈硬化症又は動脈硬化症に由来する疾患の予防又は治療方法、又は、

(25) 温血動物が人である(24)の方法である。

[発明の実施の形態]

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤は、USP 4,051,141、USP 4,127,580、USP 5,955,447、Journal of Medicinal Chemistry, 1999年、第42巻、p.213-220、USP 5,721,219、USP 4,529,596、USP 4,847,265、USP 5,576,328、USP 5,288,726 若しくは WO 02/04461 に記載の方法またはそれらに準じた方法に従い、容易に製造することができる。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるACAT阻害剤は、WO 92/09561、USP 5,491,172、USP 5,633,287、USP 6,093,719、USP 6,124,309、USP 6,143,755、USP 5,120,738、USP 5,990,173、USP 5,849,732、WO 96/26948、EP 987254、USP 5,475,130、USP 5,733,931、WO 96/10559、USP 5,990,150、USP 6,127,403、USP 6,063,806 若しくは USP 6,200,988 に記載の方法またはそれら

に準じた方法に従い、容易に製造することができる。

本発明のADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた大動脈に於ける動脈硬化抑制及び四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に、人）に対する動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。尚、本発明の有効成分であるADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を組み合わせた使用は、各々の単剤の使用に比べ、より優れた効果を示す。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤は、各々単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。

本発明の医薬組成物を、上記疾患の予防薬又は治療薬として使用する場合には、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、各々それ自体で投与することができ、或いは、適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等の製剤により経口的に、又は注射剤若しくは坐剤等の製剤により非経口的に、投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン等の有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセ

ルロース誘導体；及び、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤の投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得る。

その投与量は患者の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限 0.1mg（好適には、0.5mg）、上限 1000mg（好適には、500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限 0.01mg（好適には、0.05mg）、上限 100mg（好適には、50mg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて、同時に又は時間を置いて別々に投与することができる。

尚、本発明に於ける動脈硬化症の予防又は治療に用いる場合のADP受容体拮抗剤の投与量は、本来的な用途である血液凝固阻止剤として用いる場合の投与量よりも、少なくなり得、また、ACAT阻害剤との併用による優れた効果により、投与量は更に少なくなり得る。

また、本発明の医薬組成物の有効成分であるADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤の投与量の比率も、大幅に変わり得るが、例えば、重量比で、1：10000 乃至 10000：1 の範囲内であり得、好適には、1：1000 乃至 1000：1 であり、更に好適には、1：100 乃至 100：1 である。

特に、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン・塩酸塩、及び、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメ

チルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩(好適には、1/2 硫酸塩)の投与量の比率は、重量比で、好適には、1 : 200 乃至 200 : 1 である。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に、実施例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

(実施例1)

雄性ニュージーランド白ウサギ(体重 1.0~1.5kg)にコレステロール食(0.5% コレステロール、3% ピーナッツオイル及び 3% ココナッツオイル)を以下の給餌量で10週間負荷し実験を行った。最初の2週間は 40g、次の4週間は 50g、そして最後の4週間は 60g ずつ給餌した。コレステロール食負荷2週後に、ナイロン糸を右大腿動脈から横隔膜付近まで無菌的に挿入し、腹部大動脈及び右大腿動脈に慢性的な内皮傷害を引き起こした。ナイロン糸は8週間挿入部位に固定されたままの状態とした。ナイロン糸挿入の手術後、血清中総コレステロール値、中性脂肪値、血小板凝集率及び体重の各群における平均値がほぼ均一になるように群分けを行い、ADP 受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を単剤又は併用で経口投与した。投与8週後に動物を安楽死させた後、右大腿動脈を摘出し、大動脈硬化病変面積率の算出を行った。右大腿動脈(腸骨動脈分岐部から 1cm)を進展後、デジタルカメラ(COOLPX990、株式会社ニコン)を用いて撮影し、画像解析装置を用いて内腔表面積及び動脈硬化病変面積を測定し、大動脈内腔表面積に対する動脈硬化病変面積率を算出した。また、腸骨動脈分岐部から大腿動脈側へ 1cm の部分を切り出し、メタノール・カルノア液中で固定後、パラフィンブロックを作製した。薄切後、エラスチカ・マッソン染色及び抗ヒト α アクチン抗体(1A4)を用いた免疫染色を行い、画像解析装置を用いて内膜肥厚度および平滑筋細胞占有率を算出した。

結果を表1に示す。尚、表中、化合物Aは、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、また化合物Bは、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩を示す。

[表1]

投与群 (投与量)	病変面積率(%)	内膜肥厚度(%)	平滑筋細胞占有率(%)
コントロール群	63.6±15.4	266.6±120.5	8.5±5.3
化合物A (1mg/kg)	47.2±14.2	275.4±153.4	5.5±1.5
化合物B (3mg/kg)	40.6±19.8*	60.0±34.2**	25.6±14.8*
化合物A (1mg/kg) +化合物B (3mg/kg)	24.2±16.6**	46.3±30.1**	31.2±15.9*

*: Dunnett の多重比較検定においてコントロール群に対する有意差が 5% 未満

**: Dunnett の多重比較検定においてコントロール群に対する有意差が 1% 未満

この結果より、ADP 受容体拮抗剤及びACAT 阻害剤を組み合わせた使用は、それぞれ単独の使用より優れた動脈硬化症抑制作用（相乗効果）を示した。したがって、本発明の、ADP 受容体拮抗剤及びACAT 阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、動脈硬化症又は動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。

（製剤例 1）錠剤

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (10.0mg)、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩 (30.0mg)、乳糖 (408.0mg)、トウモロコシデンプン (50.0mg) 及びステアリン酸マグネシウム (2.0mg) を混合し、打錠機により打錠して、1錠 500mg の錠剤とする。この錠剤は、必要に応じて、コーティング（好適には、糖衣）を施すことができる。

[産業上の利用可能性]

本発明の、ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の医薬組成物は、優れた大動脈に於ける動脈硬化抑制作用及び四肢関節部での黄色腫の発症抑制作用を有し、毒性も弱いため、温血動物（特に、人）に対する動脈硬化症、或いは、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、末梢循環不全症等の動脈硬化症に由来する疾患（特に、動脈硬化症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。

請求の範囲

1. ADP受容体拮抗剤及びACAT阻害剤を、同時に又は時間を置いて別々に投与する為の、動脈硬化症又は動脈硬化症に由来する疾患の予防又は治療のための医薬組成物。
2. ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸、2-(プロピルチオ)-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビス(フォスホン酸)、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン、又はそれらの薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
3. ADP受容体拮抗剤が、5-[(2-クロロフェニル)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
4. ADP受容体拮抗剤が、N-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ]-5'-アデニル酸・モノアンヒドリド・ジクロロメチレンビスフォスホン酸又はその薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
5. ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート又はその薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
6. ADP受容体拮抗剤が、メチル (+)-(S)- α -(2-クロロフェニル)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-アセテート・硫酸塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
7. ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。
8. ADP受容体拮抗剤が、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フ

ルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン又は2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩である、請求の範囲第1項の医薬組成物。

9. ACAT阻害剤が、2, 6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2, 4, 6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メチル]シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル)ベンジル]-3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項乃至第8項の医薬組成物。

10. ACAT阻害剤が、(±)-N-(1, 2-ジフェニルエチル)-2-(2-オクチルオキシフェニル)アセタミド、2, 6-ビス(1-メチルエチル)フェニル N-[[2, 4, 6-トリス(1-メチルエチル)フェニル]アセチル]スルファメート、(1S, 2S)-2-[N-(2, 2-ジメチルプロピル)-N-ノニルカルバモイル]アミノシクロヘキサン-1-イル 3-[N-(2, 2, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボニル)アミノ]プロピオネート、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、2-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]-4-メトキシ-6-tert-ブチルフェノール 塩酸塩、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル}フェニルフォスフェート・モノナトリウム塩、N-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチル-3-ピリジル]-2-[4-[2-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルチオ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセタミド、N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-2-テトラデシルチオアセタミド、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)ウレイド]メ

チル] シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル) ベンジル] -3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] ウレア、N-(4, 6-ジメチル-1-ペンチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はN-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である、請求の範囲第1項乃至第8項の医薬組成物。

1 1. ACAT阻害剤が、(S)-2', 3', 5'-トリメチル-4'-ヒドロキシ- α -ドデシルチオ- α -フェニルアセタニリド、(-)-4-{(4R, 5R)-2-[3-(2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレイドメチル]-4, 5-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル} フェニルフォスフェート、トランス-1, 4-ビス[[1-シクロヘキシル-3-(4-ジメチルアミノフェニル) ウレイド] メチル] シクロヘキサン、1-ベンジル-1-[3-(ピラゾール-3-イル) ベンジル] -3-[2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] ウレア、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド、又はそれらの薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項乃至第8項の医薬組成物。

1 2. ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミド又はその薬理上許容される塩である、請求の範囲第1項乃至第8項の医薬組成物。

1 3. ACAT阻害剤が、N-(1-オクチル-5-カルボキシメチル-4, 6-ジメチルインドリン-7-イル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの硫酸塩である、請求の範囲第1項乃至第8項の医薬組成物。

1 4. 請求の範囲第1項乃至第13項の医薬組成物の有効量を温血動物に投与することによる動脈硬化症又は動脈硬化症に由来する疾患の予防又は治療方法。

1 5. 温血動物が人である請求の範囲第14項の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/06, 31/145, 31/167, 31/17, 31/255, 31/404, 31/405,
31/4365, 31/4439, 31/661, 31/663, A61P9/00, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/06, 31/145, 31/167, 31/17, 31/255, 31/404, 31/405,
31/4365, 31/4439, 31/661, 31/663, A61P9/00, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus
(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 866059 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 23 September, 1998 (23.09.98), Abstract; page 6, lines 34 to 38 & WO 97/12860 A1 & AU 9670977 A & JP 09-514152 A & NO 9801485 A & CZ 9800996 A3 & CN 1203587 A & BR 9610846 A & NZ 318874 A & US 6063806 A & KR 99063987 A & RU 2173316 C2 & IL 123939 A & ES 2164920 T3	1-13
Y	WO 02/04461 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 17 January, 2002 (17.01.02), Page 1, 6th line from the bottom to page 2, line 9 & AU 200167916 A & JP 2002-145883 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 September, 2003 (08.09.03) Date of mailing of the international search report 30 September, 2003 (30.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/JP03/09108

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94/18216 A1 (FISONS PLC), 18 August, 1994 (18.08.94), Claim 6; page 7, lines 4 to 13 & AU 9459770 A & FI 9503794 A & NO 9503126 A & EP 683789 A1 & CZ 9502032 A3 & JP 08-506335 A & NZ 261159 A & HU 72464 T & CN 1119869 A & ES 2108425 T3 & US 5721219 A & IL 108602 A & RU 2136693 C1	1-13
Y	WO 01/96311 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 20 December, 2001 (20.12.01), Claims 9 to 11, 15 & US 2002/0028826 A1 & AU 200166860 A & US 2002/0061901 A	1-13
Y	JP 62-167791 A (Morinaga Milk Industry Co., Ltd.), 24 July, 1987 (24.07.87), Page 1, left column, lines 8 to 15; page 2, upper left column, lines 10 to 12 (Family: none)	1-13
X	CHILMONCZYK, Z. et al., Hypolipidaemic and	1
Y	antiplatelet agents, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2001, Vol.11, No.8, pages 1301 to 1327, (abstract), EMBASE [online] EMBASE Accession No. 2001272597	2-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09108

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14, 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/09108

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/06, 31/145, 31/167, 31/17, 31/255, 31/404, 31/405, 31/4365, 31/4439, 31/661, 31/663, A61P9/00, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/06, 31/145, 31/167, 31/17, 31/255, 31/404, 31/405, 31/4365, 31/4439, 31/661, 31/663, A61P9/00, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 866059 A1 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1998. 09. 23, Abstract, 第6頁第34-38行参照 & WO 97/12860 A1 & AU 9670977 A & JP 09-514152 A & NO 9801485 A & CZ 9800996 A3 & CN 1203587 A & BR 9610846 A & NZ 318874 A & US 6063806 A & KR 99063987 A & RU 2173316 C2 & IL 123939 A & ES 2164920 T3	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

*. 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 09. 03

国際調査報告の発送日

30.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/04461 A1 (三共株式会社) 2002. 01. 17, 第1頁下6行ー第2頁第9行参照等参照 & AU 200167916 A & JP 2002-145883 A	1-13
Y	WO 94/18216 A1 (FISONS PLC) 1994. 08. 18, Claim6、第7頁第4-13行参照 & AU 9459770 A & FI 9503794 A & NO 9503126 A & EP 683789 A1 & CZ 9502032 A3 & JP 08-506335 A & NZ 261159 A & HU 72464 T & CN 1119869 A & ES 2108425 T3 & US 5721219 A & IL 108602 A & RU 2136693 C1	1-13
Y	WO 01/96311 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 12. 20, claim9-11, 15等参照 & US 2002/0028826 A1 & AU 200166860 A & US 2002/0061901 A	1-13
Y	JP 62-167791 A (森永乳業株式会社) 1987. 07. 24, 第1頁左欄第8-15行、第2頁左上欄第10-12行参照 (ファミリーなし)	1-13
X Y	CHILMONCZYK, Z. et al, Hypolipidaemic and antiplatelet agents, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2001, Vol. 11, No. 8, p. 1301-1327. (abstract) EMBASE [online] EMBASE Accession no. 2001272597	1 2-13

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)